

**Veränderungen im humoralen und zellulären
Immunstatus nach chirurgischen Eingriffen
und deren Folgen**

von

Ulla Meyer

aus

Winterberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546215_0010

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Veränderungen im humoralen und zellulären Immunstatus nach chirurgischen Eingriffen und deren Folgen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ulla Meyer

aus

Winterberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Schellerer
Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann
Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.1980

Literaturverzeichnis

	Seite
I. Einführung ins Thema	
1) Funktion des Immunsystems	1
2) Die zelluläre Immunreaktion	2
3) Die humorale Immunreaktion	3
4) Meßbare Parameter des Immunstatus	4
4) Faktoren, die den Immunstatus beeinflussen	5
II. Fragestellung	8
III. Vorgehen bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit	9
IV. Ergebnisse	
1) Veränderungen im humoralen Immunsystem nach chirurgischen Eingriffen	10
2) Veränderungen im zellulären Immunstatus nach operativen Eingriffen	18
V. Diskussion der vorliegenden Ergebnisse	28
VI. Zusammenfassung	34
VII. Literaturverzeichnis	36

Abkürzungen

C.A.	Candida-Antigen
CH 50	Gesamtkomplement im Serum
Con A	Concanavalin A
DNCB	Dinitrochlorbenzol
DNP	Dinitrophenol
MLC	Gemischte Lymphozytenkultur
PHA	Phythämagglutinin
P.W.M.	Pokeweed Mitogen
S.F.	Staphylokokken-Filtrat
V.A.	Varidase-Antigen

I. Einführung ins Thema

1) Funktion des Immunsystems

Der menschliche Organismus schützt sich zunächst durch seine äußere Hülle wie Haut und Schleimhäute vor dem Eindringen körperfremder Substanzen. Wird diese mechanisch wirksame Schutzbarriere durchbrochen, so tritt das innere Abwehrsystem, das Immunsystem, in Aktion. Die Funktion dieses Systems liegt in der Reaktion mit und/oder gegen körperschädigende Lebewesen oder Substanzen.

Nach Eindringen in den Organismus tritt eine als antigenere Faktor erkannte Substanz entweder sofort mit den Lymphozyten in Kontakt, oder aber sie wird von Makrophagen aufgenommen und durch Enzymeinwirkung in Bruchstücke mit Antigeneigenschaften abgebaut, die intrazellulär an eine Ribonukleinsäure gekoppelt werden. Diese "verarbeiteten" Antigene stimulieren die Lymphozyten, die sich dann je nach Prägung der aktivierten Immunzelle differenzieren. Ein Teil der mit dem Antigen in Berührung gekommenen Lymphozyten verhärtet in einer Zwischenstufe. Nach neuerlichem Antigenkontakt differenzieren sich diese wiederum

teilweise. Das Kontingent dieser Zwischenstufen bildet das immunologische Gedächtnis. In ihrer Funktion als "memory-cells" sind sie sehr lang-
lebig, womit die Gedächtnisfunktion des Immun-
systems über Jahre und Jahrzehnte erhalten
bleibt.

Man unterscheidet ein humorales und ein zellu-
läres Immunsystem. Träger der gesamten immuno-
logischen Funktion sind die Lymphozyten, die in
Anlehnung an ihr Prägeorgan in T-Lymphozyten
(Thymus) und B-Lymphozyten (Bursa-Äquivalent)
abgegrenzt werden.

Die T-Lymphozyten sind die Basis des zellulären
und die B-Zellen des humoralen Immunsystems
und weisen damit unterschiedliche Reaktions-
muster in der Abwehr antigener Faktoren auf.

2) Die zelluläre Immunreaktion

Die zellulären Immunabwehrmechanismen sind ge-
kennzeichnet durch hohe Konzentration an T-
Lymphozyten am Ort des Bedarfs. Sie verwandeln
sich nach Antigenkontakt in kleine aktive Lym-
phozyten und können direkt über besonders kon-
figurierte Oberflächenrezeptoren mit dem Anti-
gen reagieren. Wegen ihrer Fähigkeit zur Aggres-
sivität werden sie auch "killer-cells" genannt.

Nach Antigenstimulierung setzen die aktivierten T-Lymphozyten unspezifische Mediatoren, die Lymphokine, frei, die eine Anlockung und Arretierung von Monozyten und Makrophagen bewirken. Die als Antigen erkannte Substanz wird nun entweder von den Makrophagen phagozytiert und zerstört oder auch zu Antigenbruchstücken abgebaut oder aber von den kleinen aktiven Lymphozyten direkt zerstört. Diese sind hauptsächlich für die Abwehr von Tumorzellen sowie für die Abstoßung von Allotransplantaten verantwortlich. Außerdem wehren sie viele Viren, Bakterien und Pilze ab. Zelluläre Immunreaktionen laufen im Gewebe als Reaktionen vom Spättyp (verzögerte allergische Reaktion) ab.

3) Die humorale Immunreaktion

Der humorale Immunabwehrmechanismus ist Funktion der B-Lymphozyten, die sich nach Antigenkontakt zu Plasmazellen differenzieren, welche als Bildungsstätten der Antikörper (Substanzen in der Fraktion der Immunglobuline) dienen. Die humorale Immunabwehr basiert auf der Antigen-Antikörper-Reaktion, die ubiquitär im Organismus stattfinden kann. Antigen und Antikörper bilden einen Immunkomplex. Mit Hilfe von

Komplement bzw. Faktoren des Komplementsystems, den Lymphokinen in ihrer Mediatorfunktion vergleichbar, die von Antikörpern aktiviert werden, erfolgt eine Anlockung und Fixierung von Granulozyten und Makrophagen. Nach Phagozytose der Immunkomplexe und Freisetzen lysosomaler Enzyme kommt es zur Zytolyse mit Gewebsuntergang.

4) Meßbare Parameter des Immunstatus

Die Sichtbarmachung der Immunsysteme bzw. ihrer Funktion, die sich in der meßbaren Immunreaktion darstellt, wird als Immunstatus bezeichnet. Meßbare Parameter im zellulären Immunsystem sind die Prüfung der Lymphozytentransformation mit Hilfe von Mitogenen, z.B. Phythämagglutinin, Concanavalin A oder aber mit Hilfe von Antigenen, z.B. Candida, Bakterienfiltrat, die Testung der Immunantwort auf allogene Lymphozyten, die zytotoxische Reaktion gegen Tumorzellen sowie die Messung der Gesamt-T-Lymphozytenzahl im Blut mittels Spontanrosettenbildung mit Hammelerythrozyten. Diese Prüfung der T-Zell-Funktion erfolgt nur durch in-vitro-Testung. In vivo kann die Reaktion des zellulären Immunsystems durch Induktion verzögerter Allergien mit Hilfe von Intrakutan-

tests durch Mumps- oder Candida-Antigen, Tuberkulinprobe u.a. geprüft werden. Hauttestung kann außerdem durch Provokation einer Kontaktallergie, z.B. mit Dinitrochlorphenol erfolgen.

Der humorale Immunstatus kann zum einen durch Provokation eines bestimmten Antikörpertiters durch Zufuhr von selektierten, nicht vermehrungsfähigen Antigenen gemessen werden, zum anderen zeigt die Prüfung der Immunglobulin- und Komplementspiegel ein intaktes oder ein gestörtes humorales Immunsystem an. Die Messung erfolgt nach Antigen-Antikörper-Reaktion mit Bildung eines Immunpräzipitates. Am gebräuchlichsten ist die Bestimmung der Immunglobuline durch Radial-Immundiffusion, z.B. nach MANCINI. Dieses Verfahren ist auf Grund seiner Spezifität den älteren Methoden, z.B. Präzipitatsmessung überlegen.

5) Faktoren, die den Immunstatus beeinflussen

Eine Störung des Immunsystems liegt bei primären Immundefekten vor, die sowohl zellulär als auch humoral auftreten können, sowie bei sekundärer Immuninsuffizienz als Störung des Immunsystems auf dem Boden einer Grundkrankheit wie Malignome, chronisch-progrediente, konsu-

mierende Krankheitsprozesse unterschiedlicher Genese, z.B. Tuberkulose, Sarkoidose, Lepra, Immunprotein-Verlust-Syndrome wie Nephrose, exsudative Gastroenteropathie u.v.a. (1).

Auch auf Grund ärztlicher Indikationen kann es zu Schwächungen der Immunsysteme kommen. Liegen absolute, das heißt zwingende Indikationen vor, müssen derartige Störungen in Kauf genommen werden. So bedingt z.B. jeder operative Eingriff Stoffwechselveränderungen im Sinne des Postaggressionsstoffwechsels (14,24) und hat damit vermehrte Proteolyse zur Folge, die sich als katabole Stoffwechsellage darstellt. Jede Katabolie wiederum weist sowohl einen Abfall der Konzentrationen für Immunglobuline als auch für Komplementfaktoren auf (9,10,11, 17,23,24). Eine signifikante Immunsuppression tritt bei der Behandlung von Malignomen mit Chemotherapeutika (6) oder infolge physikalischer Maßnahmen wie Bestrahlungen (18) ein.

Ob relative Indikationen, die als Nebeneffekte negative Auswirkungen in einem oder beiden Immunsystemen haben können, in Kauf genommen werden müssen, ist von Fall zu Fall zu entscheiden. Das gilt z.B. für die Infusion von Triglyzeridemulsionen im Rahmen einer parenteralen Ernährung, die zu einer partiellen Blok-

kade der Immunabwehr infolge Phagozytose der Emulsionspartikel im RHS (Retikulo-Histiozytäres-System) führen, wodurch, wie HUTH (17) zeigen konnte, die Fähigkeit zur Endotoxinabwehr vermindert wird. Ein anderes Beispiel in der gleichen Richtung ist die iatrogene Mangelernährung in der postoperativen Phase, die die schon bestehende Katabolie nur potenzieren kann. Es sei darauf hingewiesen, daß das gleiche auch für Mangelernährung, z.B. Nulldiät bei Adipositas, gilt.

II. Fragestellung

Die postoperative Infektion ist schon seit Alters her einer der gefürchtetesten Risikofaktoren in der Chirurgie. Trotz aller Fortschritte antimikrobieller Chemotherapie spielt sie immer noch bei einer Gruppe von Patienten eine wesentliche Rolle (15).

Daraus ergibt sich die Fragestellung für die vorliegende Übersicht:

- a) Haben Veränderungen des humoralen und/oder des zellulären Immunstatus für die Infektanfälligkeit und/oder für andere pathologische Entgleisungen im menschlichen Organismus nach Operationen oder sonstigen Traumata eine Relevanz für den Patienten?
- b) Sind Möglichkeiten für den Fall, daß die Frage nach der Relevanz zu bejahen sind, bekannt, prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, die eine Verbesserung der Prognose erwarten lassen?

III. Vorgehen bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit

Der vorliegenden Übersicht liegt eine von der Autorin an Hand des Cumulated Index Medicus, National Library of Medicine, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington D.C., von Mai 1977 bis Anfang 1973 durchgeführten Literaturrecherche zugrunde. Soweit es notwendig erschien, wurden die in den so aufgefundenen Arbeiten zitierten Quellen beschafft und in die Auswertung mit einbezogen.

Die einführenden Grundlagen zum Thema stützen sich auf Lehrbuchausgaben der letzten 3 Jahre (3,5,22,28) sowie Übersichtsliteratur wie z.B. Beiträge neueren Datums in "Klinik der Gegenwart", Handbuch der praktischen Medizin, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien.

IV. Ergebnisse

1) Veränderungen im humoralen Immunsystem nach chirurgischen Eingriffen

In mehreren Veröffentlichungen der letzten Jahre wird die Schwächung der humoralen Immunreaktion nach chirurgischen Eingriffen, die sich durch einen Abfall der Immunglobuline und des Serumkomplementspiegels darstellt, beschrieben (9,10,11,12,17,20,25). Die Abbildung 1 vermittelt hierüber einen Überblick.

Gierhake und Mitarbeiter (9,10,11) beobachteten einen generellen Abfall der Immunglobuline IgG, IgA und IgM nach verschiedenen Operationen wie Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass, Cholezystektomien und Herniotomien, der in seiner Intensität nach Auffassung der Autoren abhängig vom Ausmaß des chirurgischen Eingriffs war. So fiel IgG von 1929 mg/100 ml nach Cholezystektomien auf 1295 mg/100 ml auf 68 % des Ausgangswertes bis 56 Stunden postoperativ. Die IgG-Konzentrationen nach Herzoperationen sanken von 1628 mg/100 ml auf 1195 mg/100 ml auf 73 % des präoperativen Wertes bis 56 Stunden nach Operation. Spätere Meßwerte sind nicht mehr angegeben. Ähnliches

Autoren	Immunglobuline				Komplementfaktoren					
	IgG	IgA	IgM	CH 50	C _{1q}	C ₃	C _{3c}	C ₄	C ₃ -Aktivator	
Parker (20)	↓	↓	↓	↓↓	○	○	○	○	○	
Kult (17)	↓	○	○	○	↓	○	○	○	↓	
Gierhake (9)	↓	↓	↓	○	○	○	↓	↓	○	
Hairston (12)	↓↓	↓	↓↓	↓↓	○	○	↓↓	○	○	
Slade (25)	↓	↓	↓	○	○	○	○	○	○	

Abb. 1: Verhalten der humoralen Immundefaktoren nach operativen Eingriffen

↓ = Trend zur Verminderung der Konzentration im Serum
 ↓↓ = Signifikante Verminderung der Konzentration im Serum
 ○ = keine Angaben

Verhalten zeigten bei beiden Gruppen IgA und IgM. Nach Herniotomien fielen die Immunglobulin-Konzentrationen nur geringgradig ab und lagen mit 90,5 % für IgG und IgA und mit 97 % für IgM 56 Stunden postoperativ nahe am Ausgangswert.

Die Komplementfaktoren B 1A und B 1E (entspricht den Komponenten C_{3c} und C_4), deren Werte nur im Gesamtkollektiv angegeben waren, hatten für B 1A ihr Minimum mit 93 % des Ausgangswertes 32 Stunden postoperativ, um 56 Stunden nach Operationsbeginn nahezu wieder Ausgangswert erreicht zu haben. B 1E hatte schon 8 Stunden postoperativ seinen Tiefpunkt mit 93 %, um 48 Stunden später auch seinen präoperativen Wert wieder zu erreichen. Außerdem wurde Plasma-Kortisol als Parameter für das Ausmaß der zu erwartenden Katabolie gemessen, das nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass wesentlich mehr und länger anstieg als nach anderen Operationen. Es war hier bis 32 Stunden postoperativ mehr als um das Zehnfache des Ausgangswertes gestiegen und war auch noch 56 Stunden postoperativ unvermindert hoch. Nach Cholezystektomien stieg die Kortisol-Konzentration etwa um das Vierfache und nach Herniotomien um das Dreifache

des Ausgangswertes. Das Maximum war hier 8 Stunden nach Operation erreicht. 24 Stunden später war er in beiden Kollektivs dann nahezu um die Hälfte des vorausgegangenen Wertes gefallen.

Kult und Mitarbeiter (17) zeigten in ihren Untersuchungen an Patienten nach Cholezystektomien und Magenresektionen einen Abfall der Immunkörper IgG mit Minimum am 7. postoperativen Tag (68 % des Ausgangswertes) sowie eine Verminderung des Komplementfaktors C_{1q} und des C_3 -Aktivators mit Tiefpunkt am 4. postoperativen Tag (C_{1q} 47 %, C_3 -Aktivator 70 % des Ausgangswertes).

Bei den genannten Autorengruppen ließ sich die Verminderung der Immunkörper durch eine ausgewogene parenterale Ernährung mit Aminosäurensubstitution signifikant positiv beeinflussen. Den gleichen Effekt zeigte eine Arbeitsstudie von Schellerer und Wagner (23), in der die Titer für Tetanus-Antikörper nach Tetanus-Immunisierung am Operationstag bei Patienten mit und ohne ausgewogene nutritive Maßnahmen während des postoperativen Verlaufs mit einer radioimmunologischen Methode bestimmt wurden. In der Gruppe mit parenteraler

Ernährung war während der neuntägigen Beobachtungszeit eindeutig ein intensiverer Anstieg des Antikörper-Titers zu sehen. Der Booster-Effekt zeigte gleiches Verhalten. Es fiel sogar auf, daß bei ausschließlich parenteraler Zufuhr von Kohlenhydraten und Elektrolyten, das heißt bei aminosäurefreier Ernährung auf Boosterung praktisch keine Reaktion erfolgte. Die "Gedächtnisfunktion" schien vollständig aufgehoben bzw. eine response auf diese war nicht mehr möglich.

Das gleiche Ergebnis zeigte eine Untersuchung von Turnbull und Mitarbeiter (27) an cholezystektomierten Meerschweinchen, bei denen ebenfalls eine Immunantwort auf zweiten Antigenkontakt mit Hammelerythrozyten - gemessen durch Intrakutan-Testung - nahezu ausblieb. Bei erster Berührung mit diesem Antigen war eine Einschränkung der Reaktivität um 50 % zu beobachten.

Parker und Mitarbeiter (20) fanden bei Untersuchungen an Patienten nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation einen Abfall des Serum-Gesamtkomplements mit Minimum 4 Stunden nach Operation (64 % des Ausgangswertes). Das Gesamtprotein im Serum betrug zu diesem

Zeitpunkt 93 % des präoperativen Wertes und war 44 Stunden postoperativ auf 84 % des Ausgangswertes gesunken. 8 Tage nach operativem Eingriff war der präoperative Wert nahezu wieder erreicht. Die Meßwerte für Serumkomplement waren 44 Stunden und 8 Tage nach chirurgischem Eingriff vom Ausgangswert nicht mehr signifikant verschieden. Der IgG-Spiegel fiel von 1332 mg/100 ml auf 1042 mg/100 ml bis 20 Stunden postoperativ, also auf 78 % der Ausgangskonzentration. IgA hatte 4 Stunden nach chirurgischem Eingriff mit 88 % und IgM 44 Stunden postoperativ mit 66 % seinen Tiefpunkt erreicht. Nach 8 Tagen lagen alle Immunglobuline wieder nahe an ihrem Ausgangswert.

Hairston und Mitarbeiter (12) wiesen ebenfalls einen Abfall der Serum-Gesamtkomplement-Konzentrationen bei Patienten nach Operationen am offenen Herzen mit kardiopulmonalem Bypass mit Tiefpunkt intra operationem (ca. 60 % des Ausgangswertes) nach. Leider sind keine genauen Konzentrationsangaben weder im Text noch in den Tabellen gemacht worden, so daß nur mit ungefähren Zahlen gearbeitet werden kann. 5 bis 7 Tage nach Operation waren etwa 85 % der präoperativen Komplement-Konzentration wieder

erreicht. Die Komplementkomponente C_3 war gleichfalls erniedrigt mit einem Minimum unmittelbar postoperativ (ungefähr 60 % des Ausgangswertes). Eine Woche nach operativem Eingriff waren praktisch Ausgangswerte wieder erreicht. IgG und IgM waren signifikant während und unmittelbar nach Operation vermindert (IgG etwa 50 %, IgM etwa 50 %). IgG war noch nach 5 bis 7 Tagen postoperativ verringert, IgM hatte nach dieser Zeitspanne den Ausgangswert wieder erreicht. Die IgA-Spiegel waren nicht signifikant vom Ausgangswert verschieden. In der Vergleichsgruppe mit Patienten unterschiedlicher Erkrankungen und Operationen, ohne detaillierte Angaben über Art und Ausmaß, zeigten die Immundefaktoren weder intra- noch unmittelbar postoperativ noch 5 bis 7 Tage nach chirurgischem Eingriff wesentliche signifikante Änderungen.

In der gleichen Studie wiesen die Autoren postoperativ bei den Patienten nach extrakörperlicher Zirkulation eine verminderte Bakterizidie auf *Escherichia coli* und *Staphylokokkus aureus* durch in-vitro-Testung nach. Hierfür wurde den Patienten prä- und unmittelbar postoperativ Blut abgenommen, mit dem ein Nährboden präpariert wurde, dem die Bakterien zugesetzt wurden.

Bei den Operierten aus nicht kardialer Indikation unterlagen die Testergebnisse einer so ausgedehnten Streuung, daß über Signifikanz keine Aussage gemacht werden konnte.

Slade und Mitarbeiter (25) fanden bei cholezystektomierten Meerschweinchen postoperativ einen Abfall der Immunglobuline IgG, IgA und IgM, der jedoch nicht signifikant war. So fielen die IgG intraoperativ auf 73 % des Ausgangswertes, um am 4. bis 6. postoperativen Tag wieder 87,5 % erreicht zu haben. IgA und IgM hatten am Abend des Operationstages ihr Minimum beide mit 74 % erreicht und lagen am 4. bis 6. postoperativen Tag wieder bei 90 % des Ausgangswertes.

2) Veränderungen im zellulären Immunstatus nach operativen Eingriffen

Die zellulären Immunfaktoren sind in der postoperativen Phase deutlich vermindert. Diese Aussage kann mit Ergebnissen mehrerer Untersuchungen der letzten Jahre belegt werden (7,11, 13,19,21,25,27). Die Mehrzahl der Untersucher bedienten sich der Prüfung der Lymphozytentransformation mittels Stimulierung mit Phythämagglutinin (PHA) als ein in vitro erfaßbarer Parameter. Die Abbildung 2 gibt über diese Ergebnisse eine Übersicht aus der Literatur.

Slade und Mitarbeiter (25) untersuchten an 12 gesunden Nierenspendern, alle mit präoperativ normalen Laborwerten, die zellvermittelte Immunreaktion zum einen durch in-vivo-Testung mittels wiederholter Intakutantests in Abständen von 2 bis 3 Tagen mit Candida-, Mumps- und Varidase-Antigen (Streptokinase/Streptodornase). Zum anderen wurde in vitro durch Prüfung der Lymphozytentransformation mittels Phythämagglutininaktivierung die unspezifische Reaktionsfähigkeit getestet. Außerdem wurde die Immunantwort auf allogene Lymphozyten in

Autoren	Mitogene			Antigene		
	PHA	Con A	P.W.M.	S.F.	V.A.	C.A.
Riddle (21)	↓↓↓	o	o	o	o	o
Gierhake (11)	↓↓	↓↓	↑↑	o	o	o
Gierhake (11)	↑	↓↓	↓↓	o	o	o
Slade (25)	↓↓↓	o	o	o	o	o
Park (19)	↓↓	o	o	o	o	o
Han (13)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓	↓↓↓

Abb. 2: Verhalten der in-vitro-Lymphozytentransformation in der postoperativen Phase nach Stimulation mit Mitogenen und Antigenen

↓ = Trend zur Verminderung der Transformationsfähigkeit
 ↓↓ = Signifikante Verminderung der Transformationsfähigkeit
 ↓↓↓ = Hochsignifikante Verminderung der Transformationsfähigkeit
 ↑ = Zunahme der Transformationsfähigkeit
 o = keine Angaben

der gemischten Lymphozytenkultur (MLC) geprüft. Die T-Lymphozyten-Konzentration fiel kontinuierlich ab Narkosebeginn und zeigte 3 Stunden später eine signifikante Verminderung zum Ausgangswert. Das Minimum war 10 Stunden nach Anaesthesiebeginn mit 45 % des präoperativen Wertes erreicht. Am 1. postoperativen Tag lag die T-Zell-Konzentration bei 76 % des Ausgangswertes und hatte diesen am 2. postoperativen Tag wieder erreicht. Die Granulozyten vermehrten sich auf das Dreifache des Ausgangswertes bis 2 Stunden nach Narkoseende. Die Normalisierung der Meßwerte ging parallel zur Lymphozytenrestitution.

Die Ergebnisse der Intrakutantests mit Varidase-, Mumps- und Candida-Antigen zeigten bei den Nephrektomierten einen kontinuierlichen Verlust der Immunantwort während der ersten postoperativen Woche auf alle 3 Antigene (etwa 60 % des Ausgangswertes). Die Vergleichsgruppe - nicht-operierte Probanden - zeigte auf Mumps-Antigen die gleiche Reaktion, reagierte geringgradig auf Candida-Antigen, auf Varidase-Antigen erfolgte Hypersensibilität um etwa 40 %, gemessen am Durchmesser der Indurationsstelle. Bei den Operierten erreichte die Immunreaktion auf Vari-

dase-Antigen nach 2 Wochen etwa wieder den Ausgangswert. Die Immunantwort auf Mumps- und Candida-Antigen hingegen war noch nach 3 Wochen signifikant vom Ausgangswert vermindert. Die Prüfung der Lymphozytentransformation nach Stimulierung mit PHA, gemessen in 2 Konzentrationen - I. $3,67 \times 10^{-2}$ ug/ml; II. $3,67 \times 10^{-1}$ ug/ml - und 2 Seren -Kollektiv- und Autolog-Serum - zeigte eine maximale Verminderung der Lymphozytentransformationsrate im autologen Serum bei niedriger PHA-Konzentration auf 5 % des präoperativen Wertes 10 Stunden nach Narkosebeginn; bei höherer Mitogen-Konzentration fiel die Transformationsrate auf 30 %. Am 1. postoperativen Tag war die Blastentransformation auf 30 % im Pool-Serum und auf 19 % im Autolog-Serum gestiegen. Die Immunreaktion auf PHA blieb signifikant bis 3 Tage nach operativem Eingriff geschwächt. Die Lymphozytentransformation war im Autolog-Serum deutlicher herabgesetzt als im Poolserum. Die Testung der Immunantwort auf allogene Lymphozyten in der MLC, gemessen wurde ebenfalls im Pool-Serum und im autologen Serum, zeigte einen signifikanten Abfall der Transformationsfähigkeit auf 34 % am Abend des Operationstages im Autologserum und auf 50 % des Ausgangswertes im Pool-Serum. Am 1. postoperati-

ven Tag war die Lymphozytenreaktionsfähigkeit in beiden Gruppen wieder auf 82 % des Ausgangswertes gestiegen.

Gierhake und Mitarbeiter (11) prüften die zelluläre Immunreaktion an Patienten nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass, die unterschiedlichen Narkosearten ausgesetzt waren - Halothan-, Neurolept-Anaesthesie und Akkupunktur-Analgesie nach HERGET. Es wurde das in-vitro-Testverfahren mit Lymphozytenstimulation durch Phythämagglutinin (PHA), Concanavalin A (Con A) und Pokeweed-Mitogen (P.W.M.) angewandt. Eine in-vivo-Testung wurde nicht vorgenommen.

Es zeigten sich 2 Reaktionstypen:

Typ I: Die Stimulation mit PHA und Con A erreichte 2 Stunden nach Operation ihr Minimum und war 7 Tage post operationem nahezu wieder am Ausgangswert. Die Aktivierung durch P.W.M. zeigte in dieser Gruppe unterschiedliches Verhalten, von der abgeschwächten über die normale bis zur gesteigerten Lymphozytenreaktion.

Typ II: Die Stimulierbarkeit mit PHA nahm postoperativ zu oder blieb unverändert; die Immunreaktion nach Stimulierung mit Con A hatte 2 Stunden postoperativ seinen Tiefpunkt, 7 Tage nach

operativem Eingriff wieder ihren Ausgangswert erreicht. Das Verhalten nach P.W.M.-Stimulierung war ähnlich.

Turnbull und Mitarbeiter (27) zeigten in ihren Untersuchungen an cholezystektomierten Meerschweinchen eine postoperative Schwächung der Immunantwort durch Hauttestung mit Dinitrophenol (DNP) nach vorheriger Sensibilisierung unmittelbar nach Operationsende. Der zweite Antigenkontakt erfolgte am 5. postoperativen Tag durch intrakutane Injektion eines DNP-Konjugates. Die Reaktionsfähigkeit war 24 Stunden nach Sensibilisierung auf 74 % des Ausgangswertes abgeschwächt. Der direkte Lymphozytenübertragungstest von gesunden Kontrolltieren auf operierte und umgekehrt zeigte keine signifikanten Differenzen. Es kam in beiden Gruppen zu Graft-versus-Host-Reaktionen, das heißt Abstoßungsreaktionen.

Kiddle und Berenbaum (21) zeigten an 5 Patienten nach radikaler Mastektomie, nach Herniotomie und nach Aorto-Iliacaler-Endarteriektomie in allen Fällen einen mehr oder minder starken, signifikanten, prozentualen Abfall der Lymphozytentransformationsrate nach PHA-Stimulierung. Bei zwei Patienten wurde eine Verminderung des präoperativen Wertes um etwa 50 % der transformierten Lympho-

zyten am 1. postoperativen Tag gemessen. In zwei Fällen erfolgte zunächst ein geringer, nicht signifikanter Anstieg der Transformationsfähigkeit, um nach 5 bis 8 Tagen nach chirurgischem Eingriff Tiefpunkt erreicht zu haben. Die Reduzierung betrug etwa 15 % des Ausgangswertes. Nur in einem Fall, der lang genug, nämlich 3 Wochen, beobachtet wurde, konnte ein Wiederanstieg der Transformierbarkeit nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten war nach 14 Tagen keine Erholung der Lymphozytenaktivität zu sehen. Die anderen Patienten wurden nicht lange genug beobachtet, um eine Aussage über die Restitutio machen zu können. 3 Patienten erhielten während der Operation Bluttransfusionen, was aber bei der Verminderung der Lymphozytentransformation nicht in Erscheinung trat.

Park und Mitarbeiter (19) wiesen an drei Patientenkollektivs nach unterschiedlichen Operationen wie Cholezystektomie, Herniotomie, Herzoperationen, Magen-Darm-Operationen u.a. eine verminderte Lymphozytentransformation auf PHA-Stimulierung nach. Gruppe 1 lieferte Lymphozyten, die autologem Plasma zugesetzt wurden. In der Gruppe 2 wurden Lymphozyten gesunder

Probanden dem Plasma der Operierten zugesetzt. In der Gruppe 3 nun wurden Lymphozyten dieser Patienten dem Plasma gesunder Probanden zugegeben. In allen drei Gruppen zeigte sich eine verhältnismäßig stärkere Abschwächung der Immunreaktion 2 Stunden postoperativ bei Patienten mit Herzerkrankungen und mit Malignomen als bei den übrigen Kranken. Außer bei zwei Karzinom-Patienten stieg die Transformationsfähigkeit der Lymphozyten kontinuierlich an, um 1 Woche nach chirurgischem Eingriff oberhalb der Ausgangswerte zu liegen.

In seinen Untersuchungen an Patienten mit Malignomen der Brust vor und nach Radikalmastektomie oder einfacher Mamma-Ablatio mit Ausräumung der axillaren Lymphknoten konnte Han (13) Immundepression bei allen Patienten nach operativem Eingriff nachweisen. Der Nachweis erfolgte durch in-vitro-Testung mittels Stimulierung der Lymphozytentransformation durch Mitogene (PHA, Con A, P.W.M.) und Antigenen (Staphylokokken-Filtrat, Varidase-, Candida-Antigen). Die Reaktionen auf die einzelnen Mitogene waren unterschiedlich, jedoch erfolgte eine Abschwächung der Lymphozytenaktivität bei allen Patienten bei mindestens zwei der

getesteten Agentien. Die Reaktivität der Lymphozyten hatte bei 4 Kranken nach 3 bis 7 Tagen wieder Ausgangswert erreicht. Bei zwei Patienten war die geschwächte Transformierbarkeit auch noch nach 3 Wochen nachzuweisen. Ein Patient lag 4 Tage post operationem mit seiner Immunreaktion nach anfänglichem Abfall weit über dem Ausgangswert.

Cochran und Mitarbeiter (7) untersuchten an Patienten mit malignem Melanom und mit Mamma-Karzinom die Migrationshemmung der Leukozyten auf Tumorzellkontakt durch in-vitro-Testung mit Antigenextrakten aus Melanom- und Mamma-Karzinom-Gewebe. In dieser Versuchsreihe zeigte sich, daß bei diesen Patienten, deren Leukozyten in der Kultur Antigenkonzentrationen aus allogenen oder autochthonen Melanom- bzw. Karzinom-Homogenaten ausgesetzt wurden in den ersten 4 bis 5 postoperativen Tagen bei den Melanom- bzw. in den ersten 7 bis 10 Tagen bei den Karzinom-Patienten keine signifikante Migrationshemmung mehr vorhanden war. Erst nach dieser Zeit zeigte sich wieder eine Tendenz zur Arretierung. 22 Tage post operationem war bei allen Melanom-Patienten wieder Migrationshemmung zu verzeichnen; bei den

Karzinom-Patienten ließ sich bei der Hälfte der Untersuchten wieder intakte Migrationshemmung nachweisen. Weitere Untersuchungstermine folgten in dieser Gruppe nicht.

V. Diskussion der vorliegenden Ergebnisse

Die Ergebnisse der zu dieser Literaturübersicht herangezogenen Studien lassen den eindeutigen Schluß zu, daß operative Eingriffe einen negativen Einfluß auf das Immunsystem haben.

Dieses gilt sowohl für die humorale wie auch für die zelluläre Immunabwehr. Das regelmäßige Auftreten von Veränderungen im Immunstatus erlaubt diese Aussage. Die Relevanz der Veränderungen im Immunstatus nach chirurgischen Eingriffen muß als gegeben angesehen werden.

So konnte eine eindeutig verminderte Bakterizidie auf *Escherichia coli* und auf *Staphylokokkus aureus* in der postoperativen Phase nachgewiesen werden (12). Diese Beobachtung ging parallel mit einem Abfall der Komplementfaktoren C_3 und des Gesamtkomplementspiegels sowie einer Verminderung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM. Bitter-Suermann (2) konnte in tierexperimentellen und in klinischen Untersuchungen bei Verminderung der Komplementfaktoren C_3 und C_5 eine deutliche Zunahme der Infektionsrate mit pyogenen Keimen aufzeigen.

Hairston und Mitarbeiter (12) führten den Abfall der Immunkörper und des Komplements hauptsächlich auf eine Eiweißdenaturierung und

Hämodilution in der Herz-Lungen-Maschine zurück, zumal sie in der Vergleichsgruppe bei Operierten ohne extrakorporale Zirkulation nur eine geringe Verminderung der Immundefaktoren nachweisen konnten. Zu der gleichen Auffassung kamen Parker und Mitarbeiter (20) bei ihren Untersuchungsergebnissen der Immunglobuline. Für die Verminderung der Komplementfaktoren nahmen sie jedoch einen anderen Abbaumechanismus an, da der Abfall des Serum-Komplementspiegels unverhältnismäßig größer war als in ihren Beobachtungen die Verminderung der Immunantikörper. Andere Autoren (9,10,11) konnten in ihren Ergebnissen zeigen, daß die Intensität des Abfalls von Immunglobulinen und Komplementfaktoren nicht nur vom Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, sondern auch vom Ausmaß des chirurgischen Eingriffs abhängig ist. Hierbei wurde davon ausgegangen, daß zum Ausmaß nicht nur die Operation als solche betrachtet werden darf, sondern auch die Dauer der postoperativen Nahrungskarenz mit berücksichtigt werden muß. In einigen Arbeitsgruppen wird der Einfluß der Narkose für die Schwächung der Immunreaktion verantwortlich gemacht (19,21). Gierhake und Mitarbeiter (11) konnten in ihren Untersuchungen bei Patienten

sowohl mit als auch ohne extrakorporalen Bypass sowie mit unterschiedlichen Narkosemethoden wie Halothan-, Neurolept-Anaesthesie und Akkupunktur-Analgesie nachweisen, daß eine Eiweißdenaturierung und Hämodilution durch die extrakorporale Perfusion nur zum Teil, die Wahl der Narkose jedoch keinen Einfluß auf die Komplexität der Immunabwehrschwächung hat. Ihrer Meinung nach ist einerseits der postoperative Streß, nachgewiesen durch die Messung der Zunahme der Plasma-Kortisol-Konzentrationen, mit seinem Postaggressionssyndrom (14), andererseits aber auch die Mangelernährung post operationem hierfür verantwortlich. Beide Faktoren führen unabhängig voneinander in eine katabole Stoffwechselsituation, die mit einer vermehrten Proteolyse einhergeht. Eine Summation der Effekte nach Operation und unter mangelhafter Ernährung ist bei ihrer gleichzeitigen Einwirkung zu erwarten. Da Immunkörper und Komplementkomponente bekanntlich Eiweißkörper sind, werden auch sie bei dieser Stoffwechselentgleisung vermehrt abgebaut. So konnte gezeigt werden, daß durch eine parenterale Ernährung mit ausgewogener Aminosäurensubstitution die Immunglobuline und auch das Komplement nach anfänglichem postoperativen Abfall signifikant schnell-

ler wieder anstiegen als bei Operierten mit herkömmlichem Flüssigkeitersatz ohne suffiziente Nährstoffzufuhr. (9,10,11,17). Schellerer und Wagner (23) wiesen eindeutig einen intensiveren Anstieg des Tetanus-Antikörper-Titers nach Immunisierung am Operationstag bzw. nach Boosterung bei Patienten, die postoperativ mit Aminosäuresubstitution parenteral ausgewogen ernährt wurden, nach.

Bei Prüfung der zellulären Immunreaktion zeigt sich in vitro eine deutliche Herabsetzung der Migrationshemmung der Leukozyten bei Kontakt mit autologem Tumorgewebe (7). Diese Herabsetzung der Zytotoxizität gegen Tumorzellen dürfte die Gefahr der verstärkten Metastasierung bei schon vorhandenem Primärtumor vergrößern. In der Tat zeigen Untersuchungen an Patienten nach Operationen wegen Mamma-Karzinom bei erneutem chirurgischen Eingriff gleichzeitig ein neuerliches Wachstum des Primärtumors, wenn vorher nicht radikal operiert worden war sowie Bildung von Fernmetastasen (4,26).

Auch wird in allen ausgewerteten Arbeiten eine deutliche Störung der Lymphozytentransformation nach Stimulierung mit Mitogenen oder Antigenen aufgezeigt (11,13,19,21,25). Es erfolgt zwar

in allen Arbeiten nicht eine eindeutige Reaktionseinschränkung auf PHA, wie sie einige Autoren beschrieben haben (13,19,21). Doch dort, wo sie nicht erfolgt, kommt es zur Transformationshemmung für andere Mitogene wie Con A oder P.W.M.. Die zur Prüfung der Validität der zellulären Immunabwehr durchgeführten Intra- und/oder Kutantestungen zeigten in allen Fällen verminderte Sensibilität nach chirurgischem Eingriff (25,27).

Bei Prüfung der Ergebnisse des zellulären Immunsystems ist bisher keine Korrelation zum Postaggressionsstoffwechsel, gemessen an der zeitlichen Abhängigkeit von Plasma-Kortisol-Konzentrationsänderungen oder anderer Parameter im postoperativen Verlauf festgestellt worden. Slade (25) hält eine Beziehung zwischen gestörter Immunabwehr im zellulären Bereich und Zeitspanne der Wundheilung für möglich, da die Dauer der verminderten Reaktionsfähigkeit im zellulären Immunsystem mit der Zeitdauer der Wundheilung zusammenfällt.

Die Schwächung der humoralen Immunreaktion läßt sich durch Substitution von Globulinfraktionen sowie durch vollständige parenterale Ernährung mit entsprechend bilanzierten Lösungen verringern bzw. aufheben.

Ob eine signifikante Besserung der Reaktionsfähigkeit des zellulären Immunsystems ebenfalls durch nutritive Maßnahmen zu erreichen ist, müßte noch geklärt werden.

VI. Zusammenfassung

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß der operative Eingriff zu einer Schwächung des Immunsystems, sowohl des humoralen als auch des zellulären führt.

Die Parameter für den humoralen Immunstatus sind die Immunglobuline, die Komplementfaktoren sowie das Gesamtkomplement.

Der zelluläre Immunstatus wurde zum einen durch in-vitro-Testungen der Lymphozytentransformation nach Mitogen- und Antigenstimulierung bzw. der Migrationshemmung nach Kontakt mit Tumorzellen dargestellt. Zum anderen wurde die zelluläre Reaktion in vivo durch Intrakutantestung mit Antigenen nach Vorsensibilisierung geprüft. Die Relevanz der Minderung der Fähigkeit zur Immunabwehr in der postoperativen Phase muß in der Herabsetzung der Bakterizidie und der Beschleunigung des Malignomwachstums gesehen werden. Nutritive Maßnahmen durch ausgewogene parenterale Ernährung mit Aminosäurensubstitution führen signifikant zu einer Verbesserung der Reaktionsfähigkeit im geschwächten humoralen Immunsystem post operationem. Die Frage, ob eine Störung des zellulären Immunsystems durch ausgewogene paren-

terale Ernährung mit Aminosäurenersatz verringert oder aufgehoben werden kann, muß offen bleiben, da hierüber noch keine Untersuchungsergebnisse vorliegen.

VII. Literaturverzeichnis

- 1) Baenkler, H.W.
Immunologic disorders
Fortschr. Med. 95 (2): 71-75, 1977
- 2) Bitter-Suermann, D.
Aktivierung des Komplementsystems - Ein
Monopol des Immunkomplexes
Klin. Wschr. 50: 277-286, 1972
- 3) Brandis, H.
Einführung in die Immunologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1975
- 4) Bruce, J.; D.C. Carter, J. Fraser
Patterns of recurrent disease in breast
cancer
Lancet 1: 433-435, 1970
- 5) Burnet, F.M.
Körpereigene und körperfremde Substanzen
bei Immunprozessen
Georg Thieme Verlag, 1974
- 6) Campbell, A.C.; P. Hersey, B. Harding,
P.M. Hollingsworth, J. Skinner,
C.M. Maclellan
Effects of anti-cancer agents on immunolo-
gical status
Br. J. Cancer 28, Suppl. 1: 254-261, 1973

- 7) Cochran, A.J.; W.G.S. Spilg, R.M. Mackie,
C.E. Thomas
Postoperative depression of tumor directed
cell-mediated immunity in patients with
malignant disease
Br. Med. J. 4: 67-70, 1972
- 8) Döbelstein, H.; R. Baumgärtner, G. Schubert,
G. Thoenes
Immunsuppression durch Vitamin-B₆-Mangel
Res. exp. Med. 169: 189-202, 1977
- 9) Gierhake, F.W.; D. Plock-Kömmnick, E. Torrau,
K. Heide, G. Schaper
Postoperative Verminderung der Immunglobu-
line und des Komplements und ihre mögliche
Bedeutung für infektiöse Komplikationen
Langenbecks Arch. f. Chir. Suppl., 385-389,
1973
- 10) Gierhake, F.W.; K. Ebert, P. Hagen, ...
N. Papastavrou, L. Rickmeyer, R. Stöcker,
H.U. Valk, K. Zimmermann
Gerinnungsphysiologische und immunologische
Möglichkeiten und Perspektiven zur Prophylaxe
postoperativer Wundheilungsstörungen und
Infektionen
Zentralbl. Chir. 100 (13): 797-805, 1975
- 11) Gierhake, F.W.; R. Johannsen, R. Stöcker,
L. Rickmeyer, K.P. Ebert, W. Meyer-Hoepfel,
I. Meyer-Hoepfel
Immunsuppressive Wirkungen bei Operationen
und Möglichkeiten ihrer Begrenzung
Immunität u. Infektion 3 (3): 116-124, 1975

- 12) Hairston, P.; J.P. Manos, C.D. Graber,
W.H. Lee
Depression of immunologic surveillance by
pump-oxygenation perfusion
J. Surg. Res. 9: 587-593, 1969
- 13) Han, T.
Postoperative immunosuppression in patients
with breast cancer
Lancet 1: 742-743, 1972
- 14) Heberer G.; K. Schultis, K. Hoffmann
Postaggressionsstoffwechsel, Grundlagen,
Klinik, Therapie
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1976
- 15) Hegemann, G.
Der Wandel der Infektion in der Chirurgie
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 304: 30-47, 1963
- 16) Huth, K.
A new method for testing toxic effects of
fat emulsions for intravenous administration
In: H.C. Meng, D.H. Law; Parenteral nutrition
C.C. Thomas Publisher, Springfield-Illinois,
USA, p. 457-459, 1970
- 17) Kult, J.; E. Teutlein, G.-P. Dragoun,
A. Heidland
Wertigkeit der postoperativen parenteralen
Ernährung, gemessen an verschiedenen Plasma-
proteinen
Dtsch. med. Wschr. 100: 695-697, 1975

- 18) Palencia, C.; L. Wicke, K.H. Kärcher,
E. Gitsch, P. Hernuss, C. Steffen
Studies on the immune status of patients
with operated and irradiated cervical and
breast cancer
Wiener Klin. Wschr. 88 (15): 495-501, 1976
- 19) Park, S.; K. Brody, H.A. Wallace,
W.S. Blakemore
Immunosuppressive effect of surgery
Lancet 1: 53-55, 1971
- 20) Parker, D.J.; J.W. Cantrell, R.B. Karp et al.
Changes in serum complement and immuno-
globulines following cardio-pulmonary bypass
Surgery 71 (6): 824-827, 1972
- 21) Riddle, P.R.; M.C. Berenbaum
Postoperative depression of the lymphocyte
response to phytohemagglutinin
Lancet 1: 746-747, 1967
- 22) Scheiffarth, F.; H.-W. Baenkler
Klinische Immunologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1975
- 23) Schellerer, W.; W. Wagner
Beeinflussung eines Antikörpers durch
nutritive Maßnahmen
Infusionstherapie 3: 354-355, 1976

- 24) Schultis, K.
Postaggressionsstoffwechsel als Adaptation
und als Krankheit
In: G. Heberer, K. Schultis, K. Hoffmann:
Postaggressionsstoffwechsel, Grundlagen,
Klinik, Therapie
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York,
p. 3-9, 1976
- 25) Slade, M.S.; R.L. Simmons, E. Yunis,
L.J. Greenberg
Immunodepression after surgery
Surgery 78 (3): 363-372, 1975
- 26) Spratt, J.S.
Locally recurrent cancer after radical
mastectomy
Cancer 20: 1051-1053, 1967
- 27) Turnbull, A.R.; A.J. Cooper
Depressed immunological responses fol-
lowing surgery - its possible relevance
in the treatment of patients with cancer
Clinic. Oncol. 1(1):53-57, 1975
- 28) Warnatz, H.
Immunsystem
In: W. Siegenthaler: Klinische Pathophy-
siologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
p. 482-520, 1976

Herrn Professor Dr. G. Hegemann danke ich
für die Möglichkeit an seinem Hause die
Arbeit vorlegen zu dürfen.

Bei Herrn Privat-Dozent Dr. W. Schellerer
möchte ich mich für die Überlassung des
Themas und für die wertvolle Unterstützung
bei der Ausarbeitung des Themas bedanken.

Lebenslauf

Am 10. August 1943 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Walter Meyer und dessen Ehefrau Lieselotte, geb. Schaub in Winterberg geboren. Von 1950 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Cloppenburg/Oldbg., bis 1955 die Volksschule in Jünkerath/Rhld.

1955 bis 1957 war ich Internatsschülerin des neusprachlichen Mädchengymnasiums in Cloppenburg, anschließend besuchte ich das Mädchengymnasium, Ricarda-Huch-Schule in Hagen/Westf., das ich 1963 nach Abschluß der Obersekunda verließ.

Von 1963 bis 1965 war ich Arzthelferin-Anlernling beim chirurgischen Chefarzt des Marien-Hospitals in Hagen.

Von 1965 bis 1968 war ich als Krankenpflegeschülerin des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf tätig.

Von September 1968 bis März 1969 arbeitete ich als Krankenschwester in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf.

Von April 1969 bis Juni 1970 machte ich eine Ausbildung als Operationsschwester in der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen und war als solche anschließend in der Thoraxchirurgischen Klinik der BfA in Todtmoos beschäftigt, bis Dezember 1970.

Von April 1971 bis Mai 1973 besuchte ich das
Staatliche Abendgymnasium Dillingen/Saar
und erhielt dort am 26.5.1973 das Zeugnis der
Reife.

Seit dem Wintersemester 1973/74 studiere ich
an der Friedrich-Alexander-Universität,
Erlangen-Nürnberg, Humanmedizin.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1975,
die erste ärztliche Prüfung im August 1977 und die
zweite ärztliche Prüfung im August 1978 ab.

Den schriftlichen Teil des Dritten Abschnitts
der Ärztlichen Prüfung habe ich am 15.10.1979
sowie den mündlichen Teil am 12.11.1979 erfolgreich
abgelegt und damit die Ärztliche Prüfung am
12.11.1979 bestanden. Die Approbation als Arzt
erhielt ich mit Datum vom 19.11.1979.

Erlangen, 10.12.79

M. Meyer

